

**WIRKUNG VON DOPAMIN, METOCLOPRAMID UND CISAPRID
AUF DIE FLÜSSIGKEITSBEWEGUNGEN DES NÜCHTERNEN
MAGENS**

ANTON HÄRTL

1986

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der
Universität München

Vorstand: Professor Dr. E. Buchborn

WIRKUNG VON DOPAMIN, METOCLOPRAMID UND CISAPRID
AUF DIE FLÜSSIGKEITSBEWEGUNGEN DES NÜCHTERNEN
MAGENS

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
A N T O N H Ä R T L
aus
Vilsbiburg
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. S. Müller-Lissner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: --

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2. 10. 1986

Herrn Priv. Doz. Dr. Müller-Lissner möchte ich für seine große Unterstützung von Herzen danken. Er stand mir stets zur Seite, die Probleme, die sich mir im Laufe der Arbeit stellten, zu bewältigen.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Christine Fraas bedanken, die mir stets mit ihrer Erfahrung und ihrem Können hilfsbereit beistand.

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung.....	1
2. Methode.....	3
2.1. Geräte und Material.....	3
2.2. Durchführung.....	5
2.2.1. Vorbereitung.....	5
2.2.2. Beginn.....	5
2.2.3. Probanden und medikamentöse Behandlung....	6
2.3. Beobachtungen während des Versuches.....	11
2.4. Bestimmungsmethoden.....	11
2.4.1. Volumenbestimmung des Mageninhalts.....	11
2.4.1.1. Geräte und Material.....	11
2.4.1.2. Durchführung.....	11
2.4.2. Bestimmung der Magensaft-Azidität.....	11
2.4.2.1. Geräte und Material.....	11
2.4.2.2. Durchführung.....	12
2.4.3. PEG-Bestimmung.....	12
2.4.3.1. Geräte und Material.....	12
2.4.3.2. Durchführung.....	12
2.4.4. Enzymatische Bestimmung der Gallensäuren..	13
2.4.4.1. Geräte, Material und Reagenzien.....	13
2.4.4.2. Durchführung.....	15
2.5. Mathematik.....	16

2.6.	Statistik.....	19
2.7.	Validationsstudien.....	20
3.	Ergebnisse.....	20
3.1.	Validationsstudien.....	20
3.2.1.	Magensekretion und -entleerung.....	22
3.2.2.	Gallensalzreflux, -konzentration und -menge	28
4.	Diskussion.....	37
5.	Zusammenfassung.....	45
6.	Literaturverzeichnis.....	46
7.	Lebenslauf.....	50

1. Einleitung

In den Konzepten zur Entstehung der Ulcuskrankheit spielen Magensekretion und Gallensalzreflux eine große Rolle. Eine erhöhte Magensäuresekretion soll zum Ulcus duodeni, ein erhöhter Gallensalzreflux zum Ulcus ventriculi führen (7,9,11,24,25,26,28,36,37,39,42,45). Ursache des erhöhten Refluxes sollen Motilitätsstörungen des gastroduodenalen Überganges sein (10,11,12,14,41,45). Gesichert ist die Rolle von Motilitätsstörungen bei verzögerter Magenentleerung, z.B. bei Diabetes oder postoperativ, sowohl akut als auch chronisch. Aus diesen Gründen sind Medikamente interessant, die die Magenentleerung fördern und den Gallensalzreflux senken können. Von Metoclopramid ist bekannt, daß es bei Patienten mit chronischer Magenentleerungsstörung die Magenentleerung fördert (8,15,29,30).

Durch Dopamin kann der Druck im Magenfundus erniedrigt werden (46). Auch dieser Effekt kann durch Metoclopramid beseitigt werden (18,46). Da die Flüssigkeitsentleerung des Magens u.a. durch den Fundusdruck gesteuert wird, sind entsprechende Wirkungen der beiden Medikamente auf die Flüssigkeitsentleerung zu erwarten. Cisaprid ist ein neues Medikament, das im Gegensatz zu Metoclopramid (34,38) nicht antidopaminerg wirkt, sondern durch Freisetzung von Acetylcholin aus dem Plexus myentericus die Motilität steigert und zwar im gesamten Gastrointestinaltrakt (48).

Metoclopramid wirkt dagegen nur im oberen Gastrointestinaltrakt (21,38). In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob Cisaprid die durch Dopamin verursachte Verzögerung der Magenentleerung aufheben kann. Metoclopramid diente als Referenzsubstanz. Außerdem wurde der Gallensalzreflux gemessen. Auch die Wirkung von Cisaprid allein auf Magenentleerung und Gallensalzreflux wurde gemessen.

2. Methode

2.1. Geräte und Material

Nur das für die Versuchsdurchführung nötige Material ist hier aufgeführt. Das Material für die Bestimmungsmethoden ist jeweils dort tabelliert.

A: für Dopamininfusion: Dopamin 8 $\mu\text{g/kg/min}$, von der Firma
Giulini-Pharma GmbH, Hannover;
physiologische Kochsalzlösung

B: für NaCl-Infusion: Physiologische Kochsalzlösung

C: für Infusion: Perfusor, B. Braun Melsungen AG
Original-Perfusorspritze, B. Braun Melsungen AG 50 ml
Infusionsverbinder, MPM
Original-Perfusorleitung, B. Braun Melsungen AG
Dreiwegehahn, Discifix
Infusionsnadel
Die Infusion wurde ca. 30 Minuten vor
Versuchsbeginn vorbereitet.

D: für Injektion: Von der Fa. Janssen bereitgestellte 2 ml
Ampullen jeweils in Vierer-Packungen für
je einen Probanden, 2 x NaCl, 1 x Metoclopramid 10 mg, 1 x Cisaprid 10 mg.
Eine NaCl-Ampulle war als solche gekennzeichnet, die anderen drei waren codiert.
Alle vier waren zufallsverteilt durchnumeriert von 1 bis 4 für Versuch 1, 2, 3
bzw 4. Für das 7. Experiment wurden Cisapridampullen verwendet.

E: für Magensaftgewinnung: Magensonde mit Belüftungskanal,

Fa. Argyle, Salem-Duodenalson-

de Ch 14, Länge: 120 cm

Wund- und Blasenspritze: 60 ccm

F: für PEG-Lösung: PEG: Fa. Merck-Schuchardt, Art. 807490

Polyethylenglykol 4000

Physiologische Kochsalzlösung

250 ml Erlenmeyerkolben

Trichter

Magnetstab

Magnetrührer

Herstellung: 50 g PEG-Pulver wurden abgewogen und
mittels eines Trichters in einen 250 ml
Erlenmeyerkolben geschüttet. Dieser wurde
bis zur 250 ml-Marke mit 0.9 % iger physio-
logischer Kochsalzlösung aufgefüllt. An-
schließend wurde die Lösung gemischt, bis
sie klar war. Ihre Konzentration betrug
20 g PEG/100 ml. Die Herstellung erfolgte
ca. 30 Minuten vor Versuchsbeginn.

G: für Zeitmessung: Stoppuhr

H: Sonstiges: Reagenzgläser für die einzelnen Fraktionen 1
bis 8 und die PEG-Lösung zur späteren Bestim-
mung;

5 ml Spritzen

Becherglas für die Bestimmung der Magensaft-
menge pro Fraktion.

2.2. Durchführung

2.2.1. Vorbereitung

Der betreffende Proband war seit dem Vorabend (20 Uhr) nüchtern. Die Versuche wurden um neun Uhr morgens begonnen. Eine halbe Stunde zuvor wurde die Dopamin- bzw NaCl-Infusion vorbereitet. Eine Ausnahme bildete das 5. Experiment, in dem keine Infusion gegeben wurde. Die Infusion kam in zwei 50 ml Perfusorspritzen. Diese wurden in den Perfusor installiert und mit einem Verlängerungsschlauch mit y-Stück verbunden. An dessen anderes Ende kam ein Dreiwegehahn und daran eine Infusionsnadel.

Der Proband bekam nun nasogastral eine Magensonde mit der Spitze im Antrum plziert. Die Lage wurde röntgenologisch kontrolliert. Der Proband nahm Linksseitenlage ein, die er während des Versuches immer wieder jeweils zehn Minuten vor jedem Absaugen einnehmen mußte.

Für die Infusion wurde ein venöser Zugang gelegt. Aus Gründen der Beweglichkeit geschah dies in Vv. radiales und Vv. ulnares.

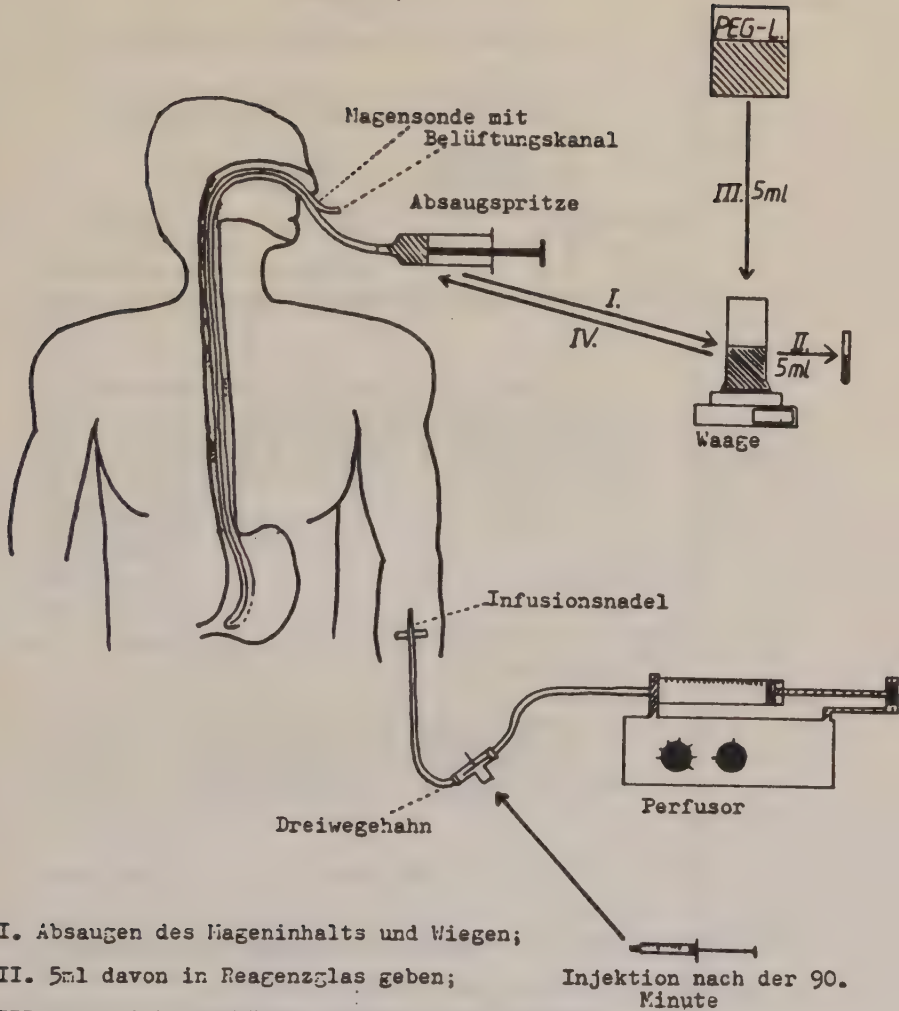
2.2.2. Beginn

Durch vorsichtige Lagekorrektur der Sonde wurde die Aspiration möglichst komplett durchgeführt. Mittels Differentialwägung wurde auf einer Waage das Volumen des aspirierten Magensaftes bestimmt und dieselbe Menge an PEG-Lösung in den Magen instilliert. Gleichzeitig wurden der Perfusor und die Stoppuhr eingeschalten.

Alle halbe Stunde wurde wieder der gesamte Mageninhalt aspiriert, die Menge bestimmt und 5 ml davon in ein Reagenzglas gegeben. Für diese 5 ml kamen 5ml PEG-Lösung zum übrigen Magensaft, wurden damit vermischt und in den Magen reinstilliert (Abb. 1). Die Zeit zwischen Beginn der Aspiration und Ende der Reinstillation betrug jeweils genau drei Minuten. Falls die aspirierte Magensaftmenge unter 8 ml lag, wurden nur 3 ml asserviert und durch 3 ml PEG-Lösung ersetzt. Jedes Experiment dauerte vier Stunden, wodurch acht Fraktionen mit jeweils 30 Minuten zustandekamen (Abb. 2).

2.2.3. Probanden und medikamentöse Behandlung

Sechs Probanden wurden je viermal untersucht. Drei waren weiblich, drei männlich. Sie waren zwischen 22 und 25 Jahren alt, ihr Durchschnittsalter war 24 Jahre. Jeder bekam einmal eine Placebo-Infusion (d.h. 0.9 % ige NaCl-Lösung) über die gesamte Versuchsdauer und 90 Minuten nach Beginn des Versuches eine Injektion, ebenfalls mit physiologischer Kochsalzlösung (= Negativkontrolle), dreimal Dopamin mit einer Infusionsrate von 8 µg/kg/min als Infusion über vier Stunden und dazu als Injektion je einmal NaCl (= Positivkontrolle), Metoclopramid 10 mg, und Cisaprid 10 mg (Abb. 2 und 3). Die Injektion erfolgte über den Dreivegehahn. Nach der Injektion wurde kurz mit NaCl-Lösung nachgespült, um eine inkomplette Applikation zu vermeiden.



- I. Absaugen des Mageninhalts und Wiegen;
- II. 5ml davon in Reagenzglas geben;
- III. durch 5ml PEG-Lösung ersetzen und mischen;
- IV. gesamte Menge in den Magen reinstillieren.

Abbildung 1: Graphische Darstellung des Versuchsaufbaus

Experiment

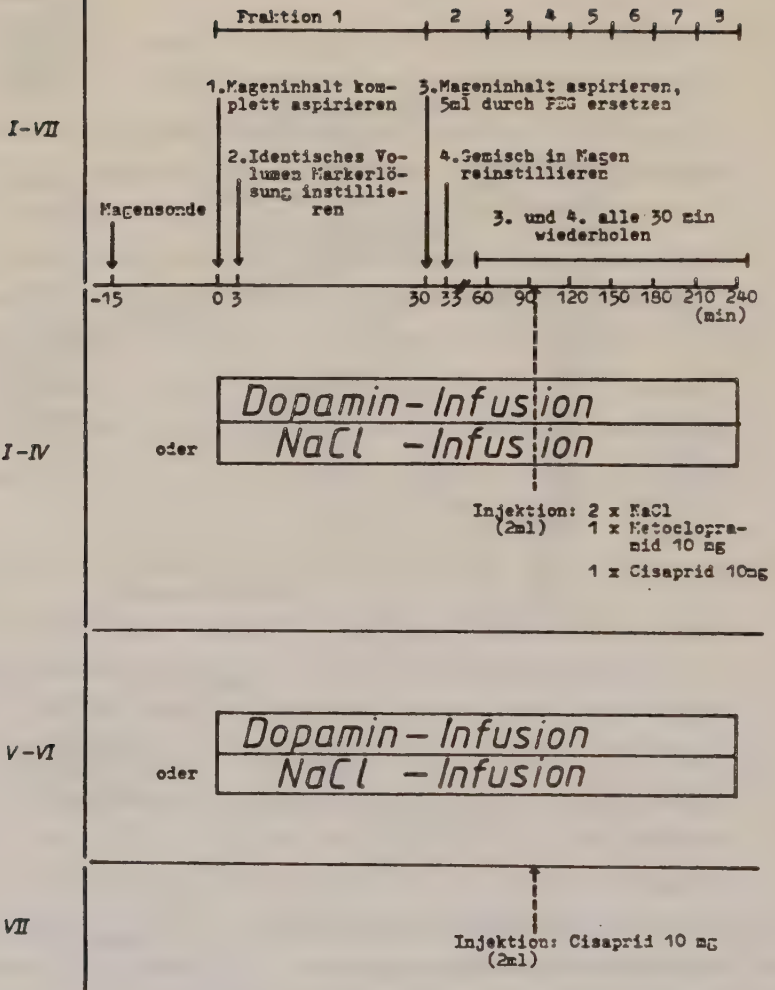


Abbildung 2: Graphische Darstellung des Versuchsablaufes

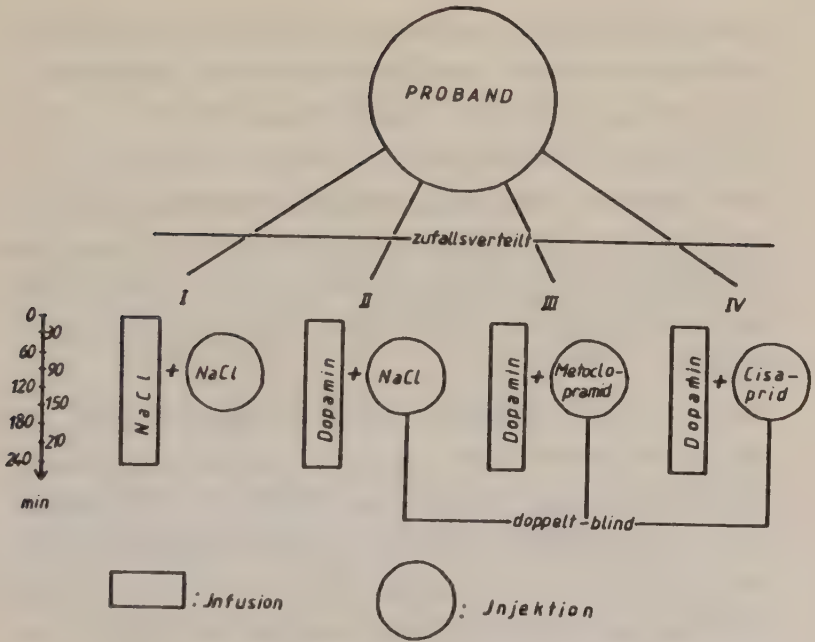


Abbildung 3: Graphische Darstellung der medikamentösen Behandlungsschemata bei den sechs Probanden, die je viermal untersucht wurden.

Diese vier Experimente wurden in randomisierter Reihenfolge durchgeführt, die Injektionen während der Dopamininfusion erfolgten zusätzlich doppelt-blind.

Vier weitere Probanden wurden je zweimal untersucht. Sie waren zwischen 22 und 31 Jahren alt, ihr Durchschnittsalter betrug 28 Jahre. Jeder bekam einmal eine NaCl-Infusion, das andere Mal eine Dopamininfusion während der vier Stunden in randomisierter Reihenfolge. Es wurde keine Injektion gegeben.

Um die Wirkung von Cisaprid allein auf Magenentleerung, Magensekretion und Gallensalzreflux zu testen, wurden sechs Probanden mit Cisaprid-Injektion 10 mg (i.v.) 90 Minuten nach Versuchsbeginn untersucht. Von diesen Probanden waren zwei weiblich und vier männlich. Sie waren zwischen 23 und 25 Jahren alt. Ihr Durchschnittsalter betrug 24 Jahre. Bei diesen Versuchen wurde keine Infusion angelegt.

Der zeitliche Abstand zwischen zwei Experimenten eines Probanden betrug grundsätzlich mindestens zwei Tage.

Die Probanden mußten gesund sein und durften bereits seit längerer Zeit keine Medikamente genommen haben. Auf das Procedere während der Versuchsreihe und auf die bei Dopamin möglicherweise auftretende Übelkeit wurden sie hingewiesen. Daß bei Cisaprid- und Metoclopramid-Injektion keine starken Nebenwirkungen zu erwarten sind, wurde ihnen ebenfalls mitgeteilt. Besonders wurde jedoch die röntgenologische Lagekontrolle der Magensonde vor jedem einzelnen Experiment betont.

Das Studienprotokoll des Versuches war von der Ethikkommission des Fachbereiches Medizin der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt worden.

2.3. Beobachtungen während des Versuches

Regelmäßig wurde auf Dopamin geringe Übelkeit ohne Brechreiz, Herzjagen und ein allgemeines Unruhegefühl beobachtet. Alle Probanden mußten während der Versuchsdauer mindestens einmal zum Wasserlassen auf die Toilette gehen.

2.4. Bestimmungsmethoden

2.4.1. Volumenbestimmung des Mageninhalts

2.4.1.1. Geräte und Material

Waage: Sartorius, 1003, 300.0 g

Becherglas

2.4.1.2. Durchführung

Der aspirierte Mageninhalt wurde jeweils in einem Becherglas, dessen Gewicht bekannt war, gesammelt und sein Gewicht mit einer Genauigkeit von 0.1 g bestimmt. Unter der Annahme: 1 ml Magensaft = 1 g, konnte aus dem Gewicht direkt auf das Volumen geschlossen werden.

2.4.2. Bestimmung der Magensaft-Azidität

2.4.2.1. Geräte und Material

Bürette

0.05 n NaOH

Phenolrot 0.05 %

Glasröhrchen

1 ml Einmalspritzen

2.4.2.2. Durchführung

Von den einzelnen Proben wurde je 1 ml in ein Becherglas abgefüllt, ein paar Tropfen Phenolrot dazugegeben und mittels einer Bürette, die mit 0.05 n NaOH gefüllt war, bis zum tiefroten Umschlag titriert. An der Skala konnte die verbrauchte Menge NaOH abgelesen und somit die Azidität des jeweiligen Aspirates berechnet werden.

2.4.3. PEG-Bestimmung

Die Bestimmung der PEG-Konzentration erfolgte nach den Angaben von Buxton (5).

2.4.3.1. Geräte und Material

Aceton 72 % (4° C)

30 % Trichloressigsäure (TCA) mit 5 % CaCl_2

Gummi Arabicum, 25 mg/l

Eppendorf Photometer, 623 nm

Zentrifuge, 4500 U/min; Heraeus Christ

Röhrchen

Rüttler

2.4.3.2. Durchführung

Zuerst wurden die Proben mittels eines Rüttlers gut gemischt. Jeweils 0.5 ml jeder Fraktion und der PEG-Lösung wurden entnommen und gemäß Erfahrungswerten

mit H_2O verdünnt, so daß die Konzentration bei der photometrischen Bestimmung im linearen Teil der Kurve lag. Die ersten Fraktionen mußten bis zu zwanzigfach verdünnt werden, die letzten zwei- bis fünffach. Oft wurden Doppelwerte mit verschiedenen Verdünnungen angefertigt, um mit einer Verdünnung sofort im richtigen Bereich zu liegen. Die Konzentration der PEG-Lösung wurde ebenfalls bei jedem einzelnen Versuch von neuem bestimmt, da sie nicht immer ganz konstant war und sich über die Zeit verringerte.

Aus diesen Verdünnungsreihen entnahm man nun wieder 0.5 ml und gab es tropfenweise zu 3.5 ml kaltem Aceton, mischte und zentrifugierte diese Lösung zehn Minuten lang bei 4500 g. 0.5 ml klarer Überstand kamen darauffolgend zu 3.5 ml Gummi-Arabicum und nach weiterem Mischen kamen 4 ml TCA- $CaCl_2$ -Lösung. Nach Ablauf der 20 Minuten wurde bei 623 nm die Extinktion gegen den Leerwert abgelesen. Die Extinktion verhält sich proportional zur Konzentration.

2.4.4. Enzymatische Bestimmung der Gallensäuren

Die enzymatische Bestimmung der Gallensäure-Konzentration erfolgte nach den Angaben von Talalay (40).

2.4.4.1. Geräte, Material und Reagenzien

Eppendorf-Photometer, 340 nm

Wasserbad, $+25^{\circ}C$

Zentrifuge

Kühlschrank

Reagenzien:

A: Glycin-Puffer

enthält je Liter: 1.0 mol Glycin, 0.4 mol Hydracin,
0.0057 mol Titriplex, pH = 9.4

Herstellung: In 1000 ml Erlenmeyerkolben:

ca. 850 ml Aqua Bidest

34 g NaOH Retuli p.a.

75 g Glycin (Merck 420 1)

52 g Hydracinsulfat (Merck 460)

2 g Titriplex (Merck 8418)

Der pH wurde mit 0.1 n NaOH auf 9.4 eingestellt. Dann wurde diese Lösung in einen 1000 ml Meßkolben filtriert und mit Aqua Bidest auf genau 1000 ml aufgefüllt. Anschließend wurde sie in Plastikfläschchen abgefüllt und bei -18° C aufbewahrt.

B: NAD-Lösung:

NAD-Boehringer Nr. 15298, Reinheitsgrad I:

4 mg pro 1 ml Glycinpuffer (= 5.4 mM). Diese Lösung mußte jeweils frisch aufbereitet werden.

C: Enzymlösung:

3 α -Hydroxysteroid Dehydrogenase (Sigma, no. H-1506,
5 Units, 1.7 mg Solid)

1 mg pro 1 ml Glycinpuffer (= 0.7 units/ml). Diese Lösung mußte ebenfalls jeweils frisch aufbereitet werden.

D: Standardlösungen

Cholsäure (Calbiochem, Los Angeles, 2291, Grad A) in Methanol

25 mg/50 ml = 10 µg/20 µl = 24.4 nmol/20 µl

50 mg/50 ml = 20 µg/20 µl = 48.9 nmol/20 µl

100 mg/50 ml = 40 µg/20 µl = 97.9 nmol/20 µl

Die Standardlösungen wurden bei -18°C aufbewahrt.

2.4.4.2. Durchführung

A: Methanolextrakte:

20 µl Magensaft kamen unverdünnt in 1.5 ml Eppendorfröhrchen, da die im Magensaft enthaltene Galle stark verdünnt ist. Somit war eine Verdünnung mit Methanol bei diesen Versuchen nicht notwendig.

B: Ansatz:

Leerwerte: a) MENP = Methanol-Enzym-NAD-Puffer

b) MEPP = Methanol-Enzym-Puffer-Puffer

c) PWL = Probenleerwert: Bei gleichartigen Proben genügte ein Leerwert. Sonst wurde für jede Probe ein Leerwert mitgenommen.

	MENP	MEPP	Stand.	PLW	Probe
Puffer	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Methanol	0.02	0.02	-	-	-
Standard	-	-	0.02	-	-
Probe	-	-	-	0.02	0.02
NAD	0.1	-	0.1	-	0.1
Puffer	-	0.1	-	0.1	-
Enzym	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

Die Proben wurden 30 Minuten bei 26°C ins Wasserbad gestellt, zwei Minuten scharf zentrifugiert und am Spektrophotometer gegen Wasser, Wellenlänge 340 nm, Semimikroküvetten, Schichtdicke 1 cm, abgelesen.

C: Berechnung:

- a) Die Eichkurve wurde aus den drei Standards und MENP-Wert (= e - Wert) gezeichnet; die Extinktur wurde für 10 µg oder 24.4 nmol Cholsäure pro Ansatz = Ext.C abgelesen.
- b) Die Berechnung der Extinktur von NAD erfolgte folgendermaßen: Ext. MENP - Ext. MEPP = Ext. NAD
- c) Die Gallensäurenkonzentration konnte durch folgende Formel berechnet werden:

$$\frac{\text{Ext. Probe} - (\text{Ext. PLW} + \text{Ext. NAD})}{\text{Ext. C} - \text{Ext. MENP}} \times 1220 \text{ (µmol/l)}$$

2.5. Mathematik

Es wurde bereits früher gezeigt, daß das pro Zeiteinheit entleerte Volumen proportional zum aktuellen Magenvolumen ist (19). Das läßt sich so zum Ausdruck bringen:

$$dV / dt \sim V, V = \text{Magenvolumen}$$

Da sich das Magenvolumen jedoch nicht nur durch Entleerung rasch ändert (vorwiegend durch Magensaftsekretion, weniger durch Duodenalsaftreflux), benützt man, um die Magenentleerung für einen längeren Zeitraum zu messen, einen Marker (M). Für diesen Marker gilt dasselbe wie für das

Volumen. Daher läßt sich schreiben:

$$dM / dt \sim M$$

Durch Einführen eines Proportionalitätsfaktors g ergibt sich dann die folgende Gleichung:

$$dM / dt = - g \times M$$

d.h. die Markerentleerung pro Zeiteinheit ist proportional zu seiner aktuellen intragastralen Menge. Der Proportionalitätsfaktor g heißt fraktionelle Entleerungsrate. Er bekommt ein negatives Vorzeichen, da die Markermenge ja abnimmt.

Bei den folgenden Berechnungen gehen wir davon aus, daß die fraktionelle Entleerungsrate g , die Refluxrate r , die Sekretionsrate s und die Säuresekretionsrate h während des Intervalls von 30 Minuten konstant bleiben.

Oben genannte Gleichung läßt sich wie folgt umformen:

$$M_x = M_{x-1} \times e^{-g_x t}, \quad x = (1, 2, \dots, 7, 8)$$

Durch weitere Umformung erhält man die Formel zur Berechnung der fraktionellen Entleerungsrate g :

$$g_x = \ln (M_{x-1} / M_x) / t \text{ (min}^{-1}\text{)}, \quad x = (1, 2, \dots, 7, 8)$$

Die Markermenge M kann wie folgt berechnet werden:

$$M_x = V_x \times (M_x), \quad x = (1, 2, \dots, 7, 8)$$

Das Volumen V wird direkt am Ende jeder Fraktion, die Markerkonzentration (M) wird in den einzelnen Proben bestimmt.

Wendet man g auf V an, so erhält man den Rest von V , der nach der Zeit t noch im Magen ist. Dieses Volumen wird hier als Restvolumen = RV bezeichnet. Man spricht von kompletter Umwälzung des Mageninhalts, wenn $RV = 0$ ist, d.h. wenn V vollständig aus dem Magen entfernt ist. Die Berechnung von RV erfolgt durch folgende Gleichung:

$$RV_x = RV_{x-1} \times e^{-g_x \times t}, \quad x = (1, 2, \dots, 7, 8).$$

Die Differenz von momentanem Magenvolumen und Restvolumen ergibt das Volumen, das sich aus Magensekret und refluierendem Duodenalsaft zusammensetzt.

$$V_x - RV_x = S_x, \quad x = (1, 2, \dots, 7, 8).$$

Da die Duodenalsaftrefluxrate im Verhältnis zur Magensekretionsrate sehr klein ist, wird der Volumenreflux aus dem Duodenum vernachlässigt und S = Magensekretvolumen gesetzt.

Für die Sekretion gilt folgende Gleichung:

$$dS/dt = -gS + s, \quad g \text{ wie oben, } s = \text{Sekretionsrate,}$$

Durch Lösung der Differenzialgleichung und Umformung erhält man die Formel zur Berechnung der Sekretionsrate s :

$$s_x = \frac{(S_x - S_{x-1} \times e^{-g_x \times t}) g_x}{1 - e^{-g_x \times t}} \quad (\text{ml/min}), \quad x = (1, 2, \dots, 7, 8).$$

Dasselbe Prinzip wie bei der Berechnung von s liegt den Berechnungen der Refluxrate r und der Säuresekretionsrate h zugrunde. Daher gelten die Formeln:

$$r_x = \frac{(R_x - R_{x-1} \times e^{-g_x \times t}) g_x}{1 - e^{-g_x \times t}} \quad (\mu\text{mol/min}), \quad x \text{ wie bei } s.$$

R = Gallensalzmenge im Magen

$R_x = V_x \times GSC_x$, $x = (1, 2, \dots, 7, 8)$

GSC = Gallensalzkonzentration.

$$h_x = \frac{(H_x - H_{x-1} \times e^{-g_x \times t}) \times g_x}{1 - e^{-g_x \times t}} \quad (\mu\text{mol/min}), \quad x \text{ wie bei s}$$

H = H^+ -Ionen Menge im Magen

$H_x = V_x \times SRE_x$, $x = (1, 2, \dots, 7, 8)$

SRE = Säurekonzentration im Magen.

Schließlich wird das Volumen, das sich in der 90. Minute des Versuches im Magen befindet, während der weiteren Versuchsdauer rechnerisch verfolgt. Der Teil dieses Volumens, der sich in einer folgenden Periode x immer noch im Magen befindet, wird als $RV3_x$ bezeichnet:

$$RV3_x = V_3 \times e^{\sum_{i=4}^x g_i t}, \quad x = (4, 5, 6, 7, 8).$$

Für die durch das Asservieren entfernte Säure und Gallensalzmenge wurden rechnerische Korrekturen vorgenommen. Die Berechnungen erfolgten mit einem Computer (Siemens 404).

2.6. Statistik

Statistische Vergleiche wurden mit Student's t-Test für gepaarte Beobachtungen durchgeführt, soweit die Daten normal verteilt waren. Für nicht normal verteilte Daten (r, GSC) wurde der Wilcoxon-White-Test verwendet. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ wurde als statistisch signifikant bezeichnet.

2.7. Validationsstudien

In 15 Experimenten wurde untersucht, ob die Aspiration des Magenvolumens komplett ist. Dazu wurden 15, 30, 50 bzw 100 ml der PEG-Lösung in den Magen instilliert. Danach wurde der Magen dreimal mit je 100 ml Kochsalzlösung gespült. Über die im ersten Aspirat wiedergewonnene PEG-Menge wurde berechnet, wieviel Prozent des instillierten PEG's reaspiriert worden waren. Da die Differenz zwischen instilliertem und reaspiriertem PEG sowohl durch inkomplette Aspiration als auch durch zwischenzeitlich erfolgte Entleerung von PEG bedingt sein kann, wurde das in der ersten Aspiration gewonnene PEG auch in Prozent des inklusive der drei Waschungen wiedergewonnenen PEG ausgedrückt. Diese PEG-Menge kommt möglicherweise der im Magen tatsächlich enthaltenen nicht entleerten PEG-Menge näher als die ursprünglich instillierte Menge.

3. Ergebnisse

3.1. Validationsstudien

Die Ergebnisse der Experimente zur Komplettheit der Magensaftaspiration sind in Abbildung 4 wiedergegeben. Im Mittel wurden $92.8 \% \pm 1.1 \text{ SEM}$ des instillierten PEG innerhalb drei Minuten reaspiriert. Wurde das im Aspirat enthaltene PEG als Prozentsatz des gesamten (inklusive Waschungen) wiedergewonnen PEG ausgedrückt, so betrug die Wiederfindungsrate $95.1 \% \pm 1.2 \text{ SEM}$.

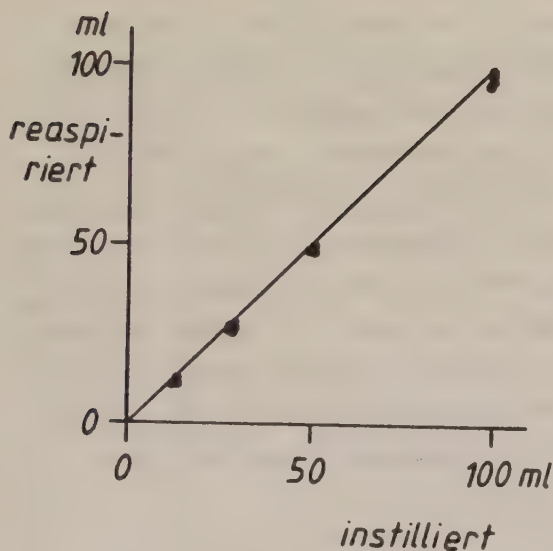


Abbildung 4: Validation der Aspiration aus dem Magen.

Das in den Magen instillierte Volumen wird mit dem innerhalb drei Minuten reaspirierten Volumen verglichen. Unabhängig von der Größe des instillierten Volumens wurde die instillierte Markermenge fast komplett wiedergewonnen, im Mittel zu 92.8 %.

3.2.1. Magensekretion und -entleerung

A) Dopaminwirkung

Dopamin hemmte sowohl die Volumen- als auch die Säuresekretion des Magens um ungefähr 50 % (Tab.). Es verminderte die Magenentleerungsrate um ungefähr 70 % (Tab., Abb. 5 und 6). Deswegen war das Magenvolumen während der Dopamininfusion höher als während der NaCl-Infusion (Abb. 7).

Das Restvolumen (ausgehend von der 3. Fraktion; siehe unter 2.5.) verringerte sich unter Dopamineinfluß nur um rund 10 % während 30 Minuten (Abb. 8). Während der NaCl-Infusion verringerte sich das Restvolumen im gleichen Zeitraum dagegen um ungefähr 70 % (Abb. 8). Die Umwälzungsgeschwindigkeit des Mageninhalts sank damit unter Dopaminwirkung um rund 80 %.

B) Metoclopramid- und Cisapridwirkung

Die Magensekretion wurde durch diese beiden Medikamente bei Dopaminhintergrund nicht beeinflußt. Die Injektion von Metoclopramid oder Cisaprid während der Dopamininfusion führte kurzzeitig zu einem starken Anstieg der fraktionellen Entleerungsrate auf das Doppelte des Normalwertes. Danach war sie den Kontrollwerten ähnlich (Abb. 6). Die Wirkung von Dopamin auf Volumen und fraktionelle Entleerungsrate wurde durch jedes der beiden Medikamente vollkommen aufgehoben (Tab., Abb. 5,6,7). Auch konnte die Umwälzungsgeschwindigkeit des Magens, wenn sie durch Dopamin gesenkt war, durch die beiden Medikamente auf Normalwerte bzw. sogar noch darüber hinaus angehoben werden.

Medikamentation	NN	DN	DM	DC
Sekretionsraten				
-Volumen(ml/min)	1.44±0.33	0.81±0.15 ^a	0.69±0.14 ^a	0.63±0.14 ^a
-Säure(μmol/min)	63.2±19.4	20.3±5.6 ^a	28.5±8.7	19.2±5.4 ^a
Entleerungsraten (10 ⁻² x min ⁻¹)	5.14±0.37	1.45±0.67 ^b	5.87±0.56 ^d	5.62±0.61 ^d
Magenvolumen(ml)	33.3±8.5	102.2±29.0 ^a	13.4±2.1 ^c	13.6±2.3 ^c
Gallensalze				
-Refluxrate (μmol/min)	0.52±0.06	0.28±0.06	0.21±0.06 ^a	0.19±0.04 ^b
-Konzentration (μmol/l)	447±106	286±54	318±29	344±62
-Menge(μmol)	11.63±1.65	24.43±1.02	4.07±0.58	4.18±0.62

NN,DN,DC,DM: erster Buchstabe = i.v. Infusion, zweiter Buchstabe = i.v. Injektion, N = Kochsalz, D = Dopamin, M = Metoclopramid, C = Cisaprid. Es handelt sich hier um Mittelwerte ± SEM, wobei nur die letzten 150 Minuten der Versuche in die Berechnung miteinbezogen wurden.

a/b = p 0.05/0.01 vs.NN, c/d = p 0.05/0.01 vs. DN.

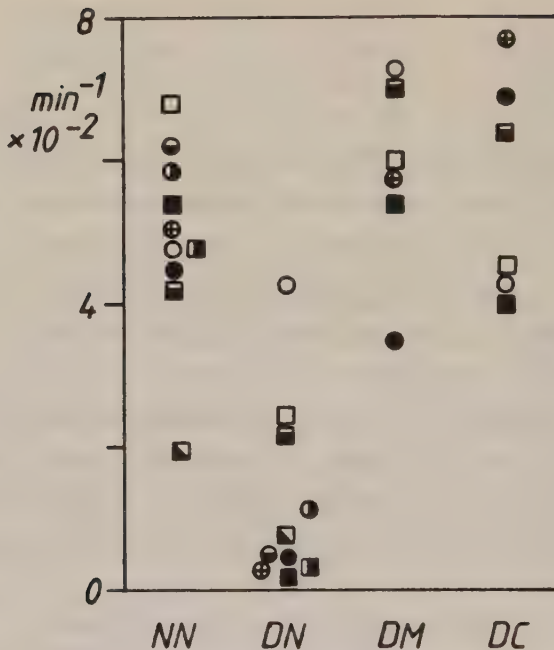


Abbildung 5: Individuelle Mittelwerte der fraktionellen Entleerungsraten ab der 90. Minute unter verschiedener Medikation. Jeder Proband erhielt ein Symbol. Der erste Buchstabe steht wieder für die Infusion und der zweite für die Injektion (siehe Tabelle). Dopamin senkt die Entleerungsrate. Unter Metoclopramid- und Cisapridwirkung ist die Entleerungsrate wieder normalisiert. Der Mittelwert für die zehn Probanden mit Kochsalz-Infusion beträgt 4.94 ± 0.42 ($10^{-2} \times \text{min}^{-1}$), mit Dopamin-Infusion ohne zusätzliche Behandlung 1.16 ± 0.41 ($10^{-2} \times \text{min}^{-1}$), $p < 0.001$.

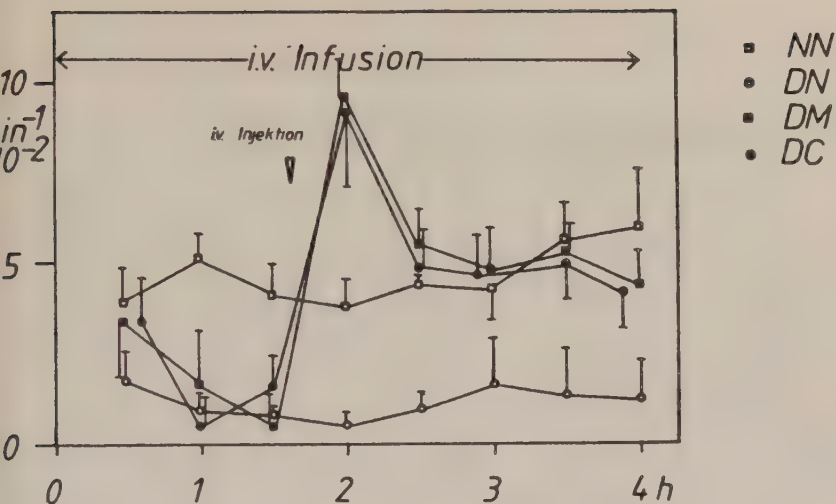


Abbildung 6: Zeitverlauf der fraktionellen Entleerungsraten unter verschiedener Medikation bei den sechs Probanden, die je viermal untersucht wurden. Symbole siehe Tabelle. Unter Dopaminwirkung alleine (unterste Kurve) ist die Entleerungsrate über die gesamte Zeit niedriger als unter Kochsalz-Infusion. Nach der Injektion von Cispriid oder Metoclopramid steigt sie steil an, um sich nach einem kurzen Gipfel der normalen Entleerungsrate (unter Kochsalz-Infusion) anzunähern.

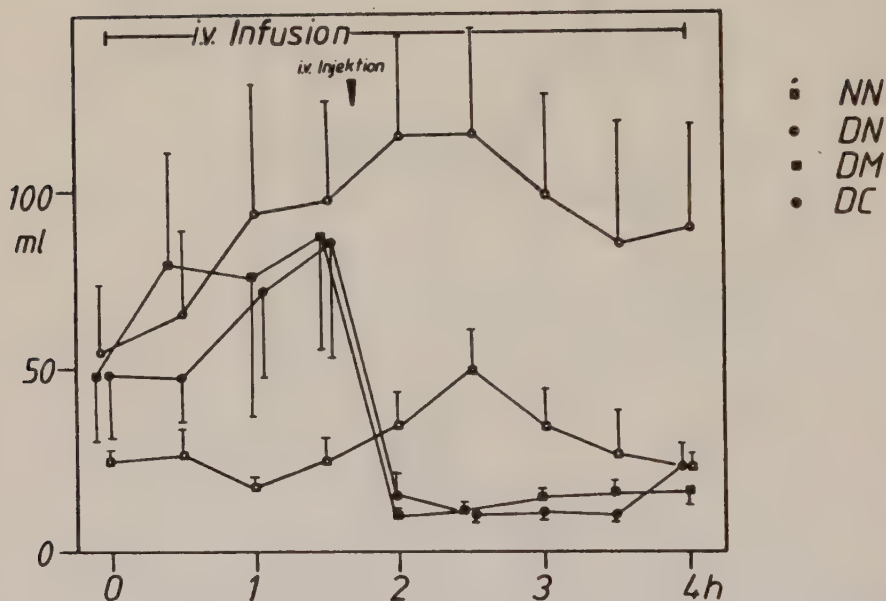


Abbildung 7: Zeitverlauf des gastralen Volumens bei den sechs Probanden, die je viermal untersucht wurden (Mittelwerte $\pm$ SEM). NN,DN,DM,DC: siehe Tabelle. Die NN-Kurve bleibt auf gleichem Niveau, die DN-Kurve steigt auf den doppelten Wert an und die DM- und DC-Kurve fallen nach der Injektion unter Kontrollniveau.

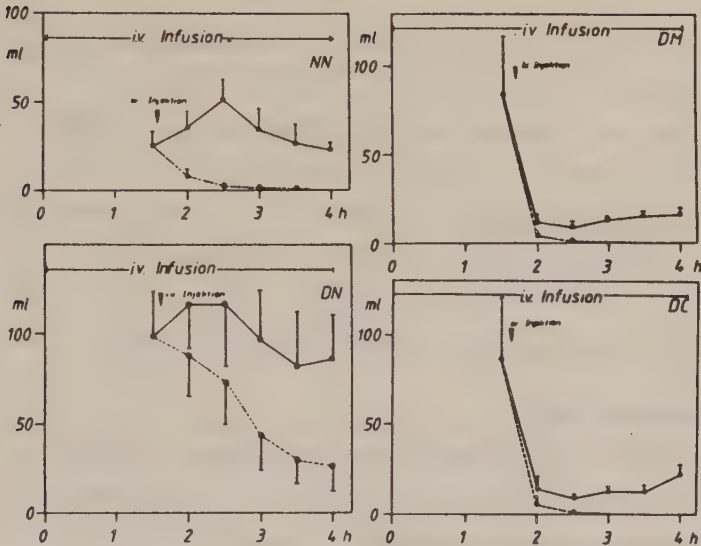


Abbildung 8: Umwälzung des Mageninhalts unter verschiedener Medikation

———— = gemessenes komplettes Magenvolumen (Abb. 7)
 - - - - - = intragastraler Rest des Volumens, das sich vor der i.v. Injektion im Magen befand.

NN = ohne aktive Behandlung. Nach 90-120 Minuten ist der Mageninhalt komplett durch Magensekret ersetzt (komplett umgewälzt).

DN = Dopamin-Infusion alleine. Am Ende des Versuches befindet sich immer noch ca. 30 % des Ausgangsvolumens (Volumen in der 90. Minute) im Magen.

DM = Dopamin-Infusion + Metoclopramid-Injektion. Nach 60-90 Minuten ist der Mageninhalt komplett durch Magensekret ersetzt (komplett umgewälzt).

DC = Dopamin-Infusion + Cisaprid-Injektion. Es ergibt sich dasselbe Bild wie unter Dopamin-Infusion + Metoclopramid-Injektion.

30 Minuten nach der Injektion waren noch 10 % des Ausgangsvolumens vorhanden (Abb. 8). Bei Cisapridinjektion ohne Dopaminhintergrund kam es nach der Injektion zu einem kurzzeitigen Anstieg der Entleerungsrate um ungefähr 50 % (Abb. 9) und demzufolge zu einer kurzzeitigen Volumenverringerung des Magensaftes um rund 50 % (Abb. 10), da die Magensekretion unbeeinflusst blieb.

3.2.2. Gallensalzreflux, -konzentration und -menge

A) Dopaminwirkung

Die Gallensalzrefluxrate wurde durch Dopamin ungefähr um 50 % gesenkt (Tab., Abb. 11 und 12). Die Gallensalzkonzentration nahm um ungefähr 30 % ab (Tab.). Die im Magen befindliche Gallensalzmenge verdoppelte sich durch verzögerte Entleerung (Abb. 13).

B) Metoclopramid- und Cisapridwirkung

Bei Dopaminhintergrund führte eine Metoclopramid- oder Cisapridinjektion zu einem weiteren Absinken der Gallensalzrefluxrate (Tab., Abb. 11 und 12). Der Unterschied zu Normalwerten war nun statistisch signifikant. Die Gallensalzkonzentration im Magen lag dabei zwischen den Werten der Positiv- und Negativkontrollen (Tab.).

Die im Magen befindliche Gallensalzmenge sank nach der Injektion von Metoclopramid oder Cisaprid bei Dopaminhintergrund um rund 80 % ab, im Vergleich zu Werten bei NaCl-Infusion um rund 60 % (Abb. 13).

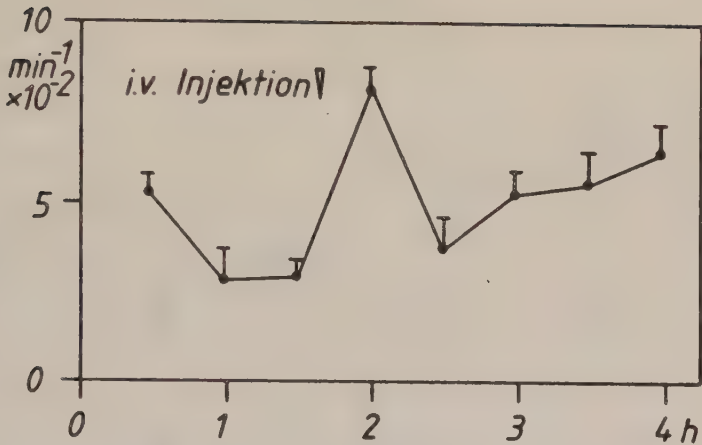


Abbildung 9: Zeitverlauf der durchschnittlichen fraktionellen Entleerungsrate vor und nach Cispri-
 pridinjektion bei den sechs Probanden, die
 je einmal untersucht wurden. Nach der In-
 jektion steigt sie bei allen Probanden für
 eine Periode an, $p < 0.05$. Im Mittel betrug
 die Entleerungsrate vor der Injektion $3.67 \pm 0.21 (10^{-2} \times \text{min}^{-1})$, nach der Injektion
 $5.85 \pm 0.32 (10^{-2} \times \text{min}^{-1})$, $p < 0.002$.

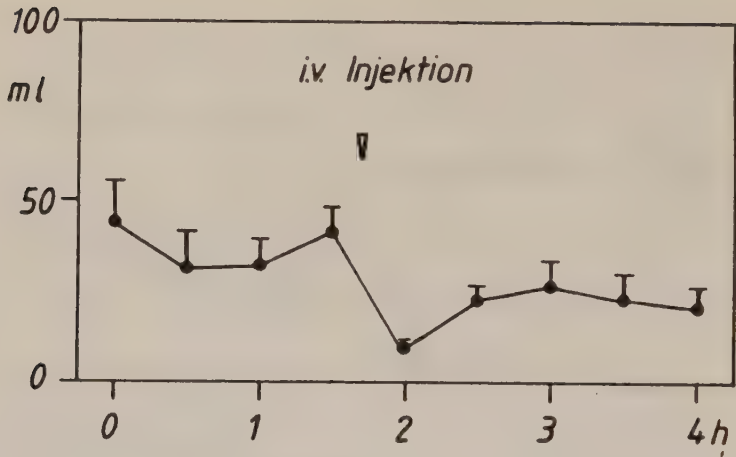


Abbildung 10: Zeitverlauf des gastralen Volumens vor und nach alleiniger Cisapridinjektion bei den sechs Probanden, die je einmal untersucht wurden. Das Magenvolumen fällt nach der Injektion deutlich ab, steigt dann wieder langsam an.

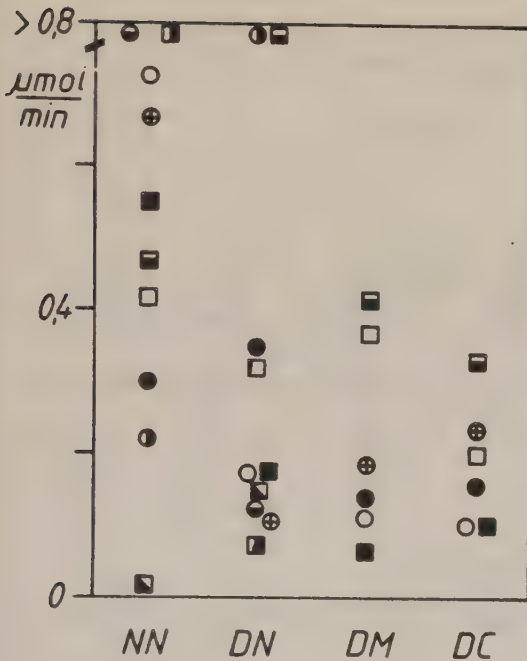


Abbildung 11:

Individuelle Gallensalzrefluxraten unter verschiedener Medikation. Jeder Proband erhielt dasselbe Symbol wie in Abb. 6. Buchstaben siehe Tabelle. Die Ergebnisse stellen die Mittelwerte aus den letzten fünf Fraktionen dar. Unter Kochsalz-Infusion schwanken die individuellen Gallensalzrefluxraten zwischen sehr hohen ($0.8 \mu\text{mol/min}$) und sehr niederen Werten ($0.1 \mu\text{mol/min}$). Unter Dopaminwirkung scheinen bei den meisten Probanden die Refluxraten abzufallen. Bei zwei Probanden sind sie jedoch um über 50 % gestiegen. Unter Metoclopramid- und Cisapridwirkung sind bei allen Probanden die Refluxraten unter $0.4 \mu\text{mol/min}$, $p < 0.05$. Mittelwerte der sechs Probanden, die je viermal untersucht wurden, siehe Tabelle. Der Mittelwert für die zehn Probanden unter Kochsalz-Infusion beträgt $0.59 \pm 0.14 \mu\text{mol/min}$, unter Dopamin-Infusion $0.32 \pm 0.10 \mu\text{mol/min}$ (nicht signifikant).

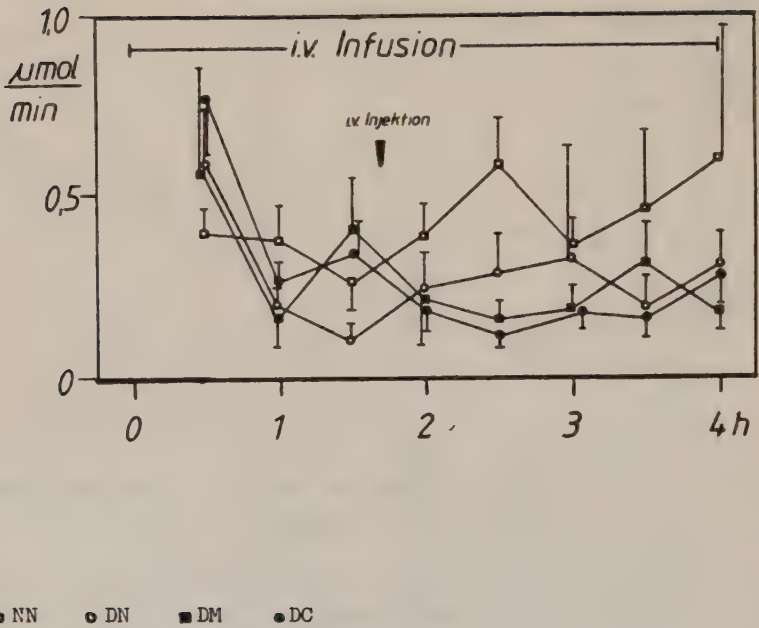


Abbildung 12: Zeitverlauf der Gallensalzrefluxraten bei den sechs Probanden, die je viermal untersucht wurden. Hieraus wird ersichtlich, daß unter Dopaminwirkung die Refluxraten deutlich unter die Kochsalz-Kurve (obere) absinken, und daß unter Metoclopramid- und Cisapridwirkung bei Dopaminhintergrund die Refluxraten noch niedriger sind. Zur Erklärung des initialen Peaks siehe Diskussion.

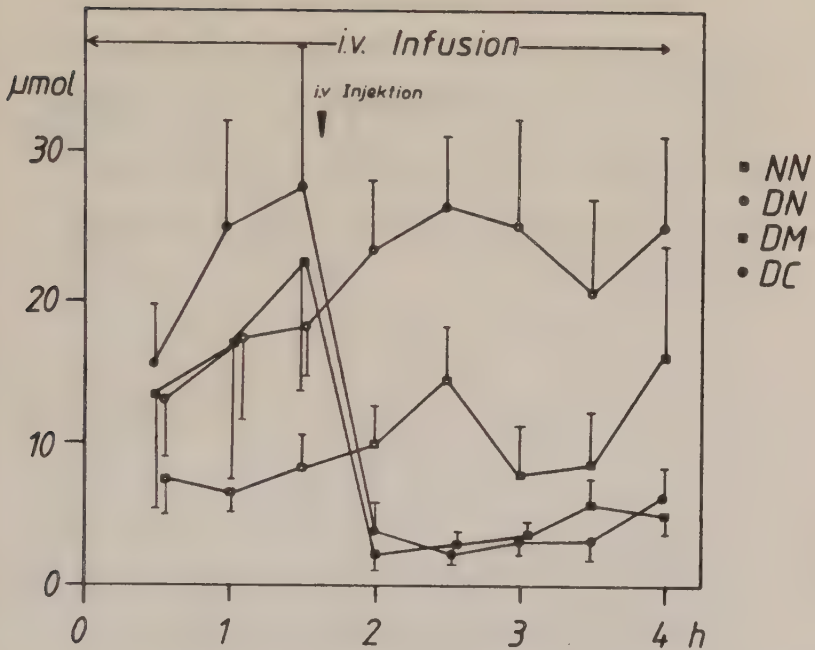


Abbildung 13: Zeitverlauf der durchschnittlichen Gallensalzmenge im Magen bei den sechs Probanden, die unter verschiedener Medikation je viermal untersucht wurden. Symbole siehe Tabelle. Die Kurven korrelieren stark mit den gastralen Volumen-Kurven (Abb. 7). Mittelwerte siehe Tabelle.

Eine Cisapridinjektion alleine ohne Dopamin führte zu einem nicht signifikanten Absinken der Gallensalzrefluxrate, im Mittel um rund 20 % (Abb. 14). Die im Magen befindliche Gallensalzmenge nahm nach der Cisapridinjektion um knapp 40 % ab (Abb. 15). Die Gallensalzkonzentration im Magen betrug vor Injektion im Mittel 288.6 ± 29.6 mmol/l, nach Injektion von Cisaprid 313.4 ± 19.8 mmol/l (nicht signifikant).

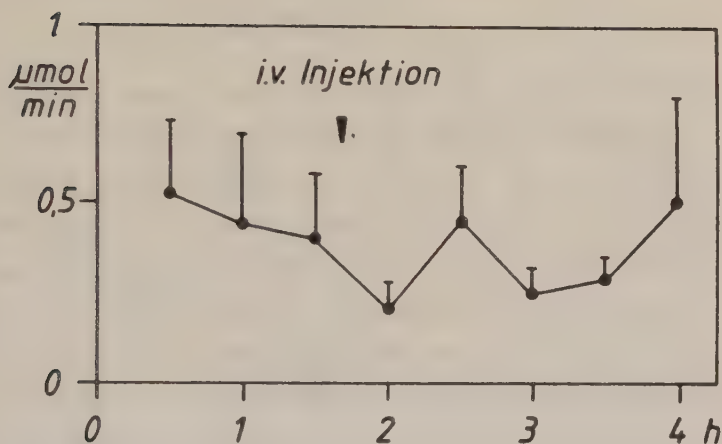


Abbildung 14: Zeitverlauf der durchschnittlichen Gallensalzrefluxrate vor und nach der Cisapridinjektion, bei den sechs Probanden, die je einmal untersucht wurden. Im Mittel war die Refluxrate vor der Cisapridinjektion $0.46 \pm$ $\mu\text{mol/min}$, nach der Injektion 0.34 ± 0.10 $\mu\text{mol/min}$ (nicht signifikant).

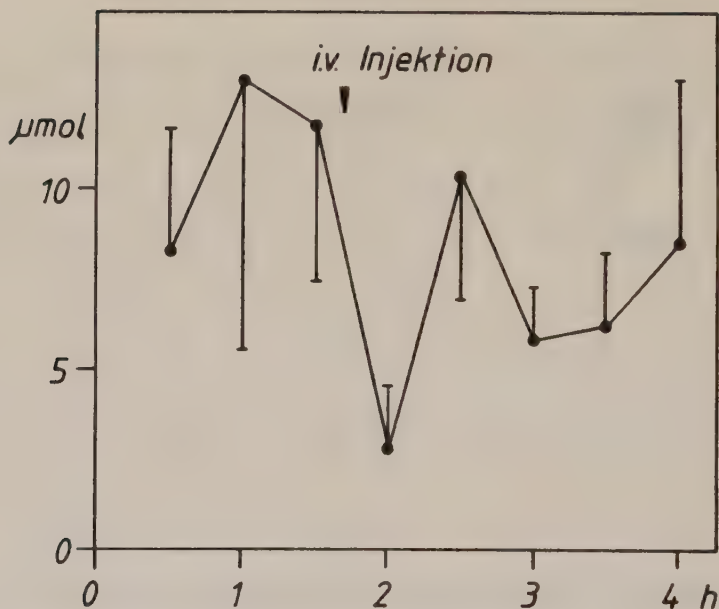


Abbildung 15: Zeitverlauf der durchschnittlichen Gallensalzmenge im Magen bei den sechs Probanden, die je einmal untersucht wurden. Die Kurve korreliert ebenfalls mit der entsprechenden gastralen Volumen-Kurve (Abb. 10). Im Mittel waren vor der Cisapridinjektion 11.17 ± 1.03 μmol Gallensalze im Magen, nach der Injektion 6.88 ± 1.19 μmol (nicht signifikant).

4. Diskussion

In dieser Studie wurde die Wirkung von Dopamin, Metoclopramid und Cisaprid auf die Flüssigkeitsbewegungen des nüchternen Magens untersucht. Dopamin, das möglicherweise für die rezeptive Relaxation und Akkomodation des Magens (darunter versteht man die bei der Nahrungsaufnahme durch den Vagus vermittelte Erschlaffung der Magenwand) verantwortliche Neurotransmitter ist (46), kann verwendet werden, um ein Modell für eine pathologisch langsame Magenentleerung herzustellen. An diesem Modell wurde die Fähigkeit zweier motilitätswirksamer Pharmaka, nämlich Metoclopramid und Cisaprid, getestet, die Magenentleerungsgeschwindigkeit zu normalisieren. Gleichzeitig wurde auch die Beeinflussung des Gallensalzrefluxes und der Magensekretion durch die drei Medikamente untersucht. Die Beschleunigung der Magenentleerung wird angestrebt, weil es Zustände mit verzögerter Entleerung gibt. Ebenso wird versucht, den Gallensalzreflux bzw. die Gallensalzkonzentration im Magen zu vermindern, weil die Gallensalze möglicherweise ulzerogen wirken.

Um die Wirkung der Medikamente auf Magenvolumen und gastrale Konzentration sowie Menge von Gallensalzen analysieren zu können, wurden die fraktionelle Entleerungsrate, die Magensekretionsrate und die Gallensalzrefluxrate berechnet. Es ist wichtig, diese drei Größen gleichzeitig zu

messen, da sie sich gegenseitig beeinflussen. Bei einer hohen Entleerungsrate wird eine "durchschnittliche" Gallensalzrefluxrate die Gallensalzmenge im Magen kaum erhöhen, bei niedriger Entleerungsrate dagegen, rapide steigern können. Bei einer hohen Magensaftsekretion wird eine "durchschnittliche" Gallensalzrefluxrate die Gallensalzkonzentration im Magen kaum erhöhen, bei niedriger Magensaftsekretion dagegen doch erheblich steigern können. Das Magenvolumen hängt immer von allen drei Größen ab, deshalb wurden sie simultan gemessen.

Grundlage der verwendeten Methode ist die Bestimmung des Magenvolumens. Dafür gibt es grundsätzlich zwei Möglichkeiten, nämlich zum einen die komplette Aspiration des Magensaftes und zum anderen die Markerverdünnungsmethode. Bei der kompletten Aspiration wird der Magensaft vollständig aspiriert, das Volumen durch Differentialwägung bestimmt, und das Aspirat in den Magen reinstilliert. Bei der Markerverdünnungsmethode wird durch Aspiration einer kleinen Magensaftmenge die momentane Markerkonzentration im Magen bestimmt. Dann wird die doppelte Menge des vorher aspirierten Magensaftes, jetzt aus Markerlösung mit bekannter, hoher Konzentration bestehend, in den Magen instilliert und durch Aspiration und Reinstillation kräftig im Magen gemischt. Anschließend wird wieder dieselbe Menge Magensaft wie zu Beginn aspiriert und die Markerkonzentration darin bestimmt. Aus den gastr-

len Markerkonzentrationen, nämlich vor (G_v), nach Mischen (G_n), und dem Volumen (V_M) und dem Marker Gehalt (G_M) des Mischvolumens läßt sich durch folgende Gleichung das Volumen berechnen: $V = V_M \frac{G_v + G_n - 2G_M}{G_n - G_v}$.

Die hier verwandte direkte Messung des Magenvolumens ist von Vorteil, da bei der Markerverdünnungsmethode erhebliche Fehlermöglichkeiten vorhanden sind (20).

Bei der direkten Messung des Magenvolumens kommt es lediglich auf eine komplette Aspiration des Magensaftes an, die aber gewährleistet ist (Abb. 4). Bei den hier vorgenommenen Nüchternuntersuchungen überstieg das Magenvolumen selten 80 ml, so daß Aspiration und Reinstillation dieser kleinen Volumina nur wenig Zeit verbrauchten und keine massiven Änderungen im Füllungszustand des Magens bewirkten. Die Markerverdünnungsmethode wäre indiziert beim Vorhandensein größerer Magenvolumina, wie z.B. bei postprandialen Studien, weil bei größeren Magenvolumina die komplette Aspiration zu viel Zeit in Anspruch nähme und die Magenmotilität wohl erheblich stören würde.

Dopamin ist ein wichtiger Transmitter im autonomen Nervensystem (44), vermutlich auch in den gastrointestinalen Nervenplexus (46). Das Magenantrum reguliert u.a. die Magenentleerung fester Nahrungsbestandteile, der Magenfundus die Magenentleerung flüssiger Nahrung (3, 16, 17). Da Dopamin die antrale Motilität am Hund hemmt (1, 2), verzögert es die Entleerung fester Nahrungsbestand-

teile aus dem Magen (4). Da es den Druck im Magenfundus senkt (46), ist auch eine Entleerungsverzögerung flüssiger Mahlzeiten aus dem Magen zu erwarten, was bisher nicht untersucht wurde. Die in den vorliegenden Experimenten gefundene Hemmung der Magenentleerung im Nüchternzustand (Abb. 4, 5 und 6) läßt sich also gut erklären. Ebenso kann die Abnahme der Umwälzungsgeschwindigkeit des Mageninhalts erklärt werden (Abb. 7). Die Hemmung der motorischen Aktivität des Magens wird möglicherweise durch einen Dopaminrezeptor vermittelt, da sie durch Dopaminrezeptor-Antagonisten, nicht jedoch durch α - oder β -Rezeptor-Antagonisten aufgehoben werden kann (1,2,46). Daher ist die Normalisierung der Magenentleerung durch Metoclopramid - einen Dopamin-Antagonisten - verständlich (Abb. 4, 5 und 6), wie auch die Normalisierung der Umwälzungsgeschwindigkeit des Mageninhaltes (Abb.7). Metoclopramid beschleunigt die Magenentleerung, soweit sie pharmakologisch (4,48), durch operative Eingriffe am Magen (15,36) oder andere Ursachen (8,29,31,33) verzögert ist. Dies gilt sowohl für feste wie für flüssige Nahrung. Die normale nicht verzögerte Magenentleerung wird durch Metoclopramid dagegen nicht signifikant beeinflusst (8,15,35). Metoclopramid entfaltet seine Wirkung nicht nur als Antagonist des Dopamins, sondern auch noch über die Freisetzung von Acetylcholin aus den postganglionären Nervenendigungen (38). In den vorliegenden Versuchen

wurde das neue Gastrokinetikum Cisaprid getestet, welches keine antidopaminerge Wirkung besitzt, jedoch ebenso wie Metoclopramid Acetylcholin freisetzt (22). Durch Cisaprid konnte die durch Dopamin erzeugte Verzögerung der Magenentleerung in gleicher Weise wie durch Metoclopramid egalisiert werden (Abb. 4, 5 und 6), wie auch die Geschwindigkeit der Umwälzung des Mageninhalts (Abb. 7). Daraus ist ersichtlich, daß zur Beseitigung der Dopaminwirkung auf die Magenentleerung kein spezifischer Dopamin-Antagonist notwendig ist, sondern die indirekte cholinerge Stimulation des Magen-Darmtraktes ausreicht, um die Magenentleerung wieder zu normalisieren. Vorläufige Untersuchungen, die an Patienten mit verzögerter Magenentleerung durchgeführt wurden, bestätigen diese Wirkung von Cisaprid (23). Bei Probanden mit normaler Magenentleerung führte die alleinige Injektion von 10 mg Cisaprid zu einem signifikanten, aber nur geringen Anstieg der Magenentleerungsgeschwindigkeit (Abb. 8).

Dopamin hemmte die Magensekretion, allerdings nicht sehr ausgeprägt (Tab.). Dies wird durch frühere Studien bestätigt (6,18,47). Der sekretionshemmende Effekt des Dopamins wird aber nicht durch Dopaminrezeptoren übermittelt, sondern wahrscheinlich durch β_1 -Rezeptoren (18). Dadurch erklärt sich auch, daß die Hemmung der Magensekretion durch Dopamin nicht durch Metoclopramid aufgehoben werden konnte (Tab.). Cisaprid blieb eben-

falls sowohl alleine als auch bei Dopaminhintergrund ohne Effekt auf die Magensekretion (Tab.).

Metoclopramid kann vorwiegend bei Kindern zu extrapyramidalen Störungen (Dyskinesien) führen. Außerdem kommen als Nebenwirkungen motorische Unruhe, Müdigkeit, Galaktorrhoe und Gynäkomastie vor (13). Von Cisaprid ist nur bekannt, daß es zu Diarrhoe führen kann. Da Cisaprid auch auf das Colon wirkt, ist die Diarrhoe allerdings keine Nebenwirkung, sondern eine Wirkung von Cisaprid.

Bezüglich der Wirkung von Dopamin auf den Gallensalzreflux gibt es lediglich eine Studie an der Ratte, bei der der Gallensalzreflux gesteigert wurde (27). Dieser Befund konnte durch die vorliegende Studie nicht bestätigt werden. Bei den hier vorgenommenen Untersuchungen nahm der Gallensalzreflux durch Dopamin tendenziell ab (Abb. 10 und 11). Die zusätzliche Gabe von Metoclopramid oder Cisaprid führte zu einem weiteren Absinken des Gallensalzrefluxes (Abb. 10 und 11). Dopamin führte zu Beginn der Untersuchungen immer zu einem Anstieg der Refluxrate, dann jedoch zu einer Abnahme (Abb. 11). Dieser initiale Peak und die dann folgende Abnahme des Gallensalzrefluxes kann durch folgende Theorie erklärt werden, die auf der möglichen Dissoziation zwischen Gallensalzreflux und duodenogastralen Reflux beruht (32). Dopamin hemmt die gastroduodenale Motilität. Dadurch steigt der duodenogastrale Reflux. Außerdem hemmt es die

Motilität von Gallenblase und Dünndarm. Dies führt dazu, daß sich vermehrt Gallensalze im Dünndarm und in der Gallenblase befinden, somit nicht dem enterohepatischen Kreislauf unterliegen und damit auch nicht ins Duodenum und von dort in den Magen gelangen können. Daraus ergibt sich folgendes. Da sich anfangs eine "normale" Menge an Gallensalzen im Duodenum befindet, der duodenogastrale Reflux jedoch hoch ist, ist der Gallensalzreflux ebenfalls hoch. Dann nimmt aber die Gallensalzmenge im Duodenum ab, und somit nimmt auch die Gallensalzrefluxrate trotz weiterhin hoher duodenogastraler Refluxrate ab. Daß sie nun durch zusätzliche Gabe von Metoclopramid oder Cisaprid weiter abnahm, ließe sich erklären, wenn Metoclopramid und Cisaprid die Motilität von Magen und Duodenum stärker stimulierten als die Motilität von Gallenblase und restlichem Dünndarm. Dadurch nähme der duodenogastrale Reflux ab, ohne daß die Gallensalzmenge im Duodenum zusätzlich zunähme. Folglich würde der Gallensalzreflux weiter absinken.

Die Gallensalzrefluxrate nahm unter alleiniger Cisapridwirkung nicht signifikant ab (13). Die Gallensalzkonzentration im Magen verringerte sich sowohl durch Dopamin alleine als auch bei zusätzlicher Metoclopramid- oder Cisapridgabe nur gering (Tab. und 3.2.2.) trotz großer Schwankungen in der Refluxrate. Dies ist bedingt durch Verdünnung in verschiedenen Volumina: Bei kleinen Magenvolumina können auch geringe Gallensalzrefluxraten die Gallensalzkonzentration steigern. Die Gallensalzkon-

zentration im nüchternen Magen ist somit durch Dopamin bzw. durch zusätzliche Gabe von Metoclopramid oder Cisaprid bzw. durch Cisaprid alleine kaum zu beeinflussen. Die Gallensalzmenge im Magen unter verschiedener Medikation korrelierte stark mit dem Magenvolumen (Abb. 6 und 12) bzw. negativ mit der Entleerungsrate, die somit Hauptdeterminante der Gallensalzmenge im Magen ist (Abb. 5 und 12).

Zusammenfassend ist zu sagen: Dopamin hemmt die fraktionale Entleerungsrate stärker als die Magensekretion und führt somit zu einer Volumenzunahme am nüchternen Magen. Die Hemmung der Magenentleerung durch Dopamin läßt sich durch Metoclopramid oder Cisaprid aufheben, die Hemmung der Magensekretion nicht. Metoclopramid und Cisaprid führten bei Dopaminhintergrund zu einer signifikanten Abnahme des Gallensalzrefluxes. Am gesunden Magen haben beide Medikamente fast keine Wirkung. Cisaprid kann also, obwohl es nicht antidopaminerg wirkt, genauso wie Metoclopramid zur Beseitigung der durch Dopamin verzögerten Magenentleerung eingesetzt werden. Ob sich eine postprandial verzögerte Magenentleerung ebenfalls durch Cisaprid beheben ließe, ist durch diese Studie nicht vorauszusagen. Eine signifikante Senkung der Gallensalzkonzentration im Magen durch eine der Substanzen konnte nicht gezeigt werden, sodaß, selbst wenn die Theorie zuträfe, daß erhöhte Gallensalzkonzentrationen im Magen zum Ulcus ventriculi führen können, durch die hier getesteten Pharmaka kein therapeutischer Erfolg zu erwarten wäre.

5. Zusammenfassung

Die Wirkung von Dopamin, Metoclopramid und Cisaprid auf die Magenentleerung, den Gallensalzreflux und die Magensekretion wurde an gesunden nüchternen Probanden untersucht. Dopamin alleine führte zu einer signifikanten Abnahme der fraktionellen Entleerungsrate - es hemmte die Magenentleerung. Gleichzeitig verminderte es auch die Magensaftsekretion, was jedoch nicht so ausgeprägt war, so daß es zu einer Volumenzunahme im Magen kam. Die Gallensalzrefluxrate wurde durch Dopamin tendenziell, aber nicht signifikant, gesenkt. Nur zu Beginn eines jeden Experimentes kam es unter Dopamin zu einem kurzzeitigen Anstieg der Gallensalzrefluxrate, was möglicherweise auf eine Dissoziation zwischen Gallensalz- und Duodenalsaftreflux zurückzuführen ist. Metoclopramid und Cisaprid hoben die Hemmung der Magenentleerung durch Dopamin auf, die Hemmung der Magensaftsekretion durch Dopamin hingegen nicht, wodurch es zu einer starken Verminderung des Mageninhaltes kam. Dopamin zusammen mit Metoclopramid oder Cisaprid gegeben führte zu einer signifikanten Abnahme des Gallensalzrefluxes. Cisaprid alleine führte zu einer kurzzeitigen, zwar signifikanten, aber nicht sehr ausgeprägten Erhöhung der fraktionellen Entleerungsrate und Verminderung des Mageninhaltes. Die Magensaftsekretions- und Gallensalzrefluxrate wurden durch Cisaprid alleine nicht signifikant beeinflusst. Die Gallensalzkonzentration im Magen konnte durch keines der drei Medikamente entscheidend gesenkt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Bech K, Hovendal CP: Effekt of dopamine on penta-gastrin-stimulatet gastric antral motility in dogs with gastric fistula. Scand J Gastroenterol 17:103-107, 1982
2. Bech K, Hovendal CP: Effekt of dopamine on beth-anechol-stimulatet gastric antal motility in dogs with gastric fistula. Scand J Gastroenterol 17:945-951, 1982
3. Becker JM, Kelly KA: Antral control of canine gastric emptying of solids. Am J Physiol 245: G334-G338, 1983
4. Berkowitz DM, Mc Callum RW: The effect of L-Dopa on gastric emtying in man. Clin Res 25: 569 A, 1977
5. Buxton TB, Crockett JK, Moore WL JR, Rissing JP: Protein precipitation by acetone for the analysis of polyethylene glycol in intestinal perfusein flued. Gastroenterology 76:820-824, 1979
6. Caldera R, Ferrari C, Romussi M, Bierti L, Gandini S, Curtarelli G: Effect of dopamine infusion on gastric and pancreatic secretion and gastrin release in man. Gut 19:724-728, 1978
7. Capper WM, Factors in the pathogenesis of gastric ulcer. Ann roy Coll Surg Engl 40:21-35, 1967
8. Connell AM, George JD: Effect of Metoclopramide on gastric function in man. Gut 10:678-680, 1969
9. DuPlessis DJ: Pathogenesis of gastric ulceration. Lancet I: 974-978, 1965
10. Fisher RS, Cohen S: Physiological characteristics of the human pyloric sphincter. Gastroenterology 64:67-75, 1973
11. Fisher RS, Cohen S: Pyloric sphincter dysfunction in patients with gastric ulcer. N Engl J Med 288: 273-276, 1973
12. Fisher R, Lipshutz W, Cohen S: The hormonal regulation of pyloric sphincter function. J clin Invest 52:1289-1296, 1973

13. Fölsch R, Junge U: Medikamentöse Therapie in der Gastroenterologie. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York: 26, 1982
14. Golenhofen K, Lüttke FE, Milenov K, Siewert R: Excitatory and inhibitory effects on canine pyloric musculature. In: Christensen J (Ed.): Gastrointestinal Motility. Raven Press, New York: 203-210, 1980
15. Hancock BD, Bowen-Jones E, Dixon R, Dymock IW, Cowley DJ: The effect of metoclopramide on gastric emptying of solid meals. Gut 15: 462-467, 1967
16. Hinder RA, Kelly KA: Canine gastric emptying of solids and liquids. Amer J Physiol 233: E334-E340, 1977
17. Hinder RA, San-Garde BA: Individual and combined roles of the pylorus and the antrum in the canine gastric emptying of a liquid and a digestible solid. Gastroenterology 84: 281-286, 1983
18. Hovendal CP, Bech K, Gottrup F, Andersen D: Effect of dopamine on pentagastrin-stimulated gastric acid secretion and mucosal blood flow in dogs with gastric fistula. Scand J Gastroenterol 17: 97-102, 1982
19. Hunt JN, Spurrell WR: The pattern of emptying of the human stomach. J Physiol 113: 157-168, 1951
20. Hurwitz A: Measuring gastric volumes by dye dilution. Gut 22: 85-993, 1981
21. Jacoby HI, Brodie DA: Gastrointestinal actions of metoclopramide. An experimental study. Gastroenterology 52: 676-684, 1967
22. Janssen Pharmaceutica: Cisapride (R51619). Investigational New Drug Brochure, 3rd Ed, Beerse 1983
23. Jian R, Ducrot F, Najean Y, Bernier JJ: Measurement of gastric emptying in dyspeptic patients; effect of a new gastrokinetic agent (cisapride). Gut 24: A 980, 1983
24. Johnson AG: Peptic ulcer and the pylorus. Lancet I: 710-712, 1979
25. Johnson AG, Mc Dermott SJ: Lysolecithin: a factor in the pathogenesis of gastric ulceration. Gut 15: 710-713, 1974

26. Kirk RM: Experimental gastric ulcers in the rat: The separate and combined effects of vagotomy and bileduct implantation into the stomach. Brit J Surg 57: 521-524, 1970
27. Lauterbach HH, Mattes P: Effect of dopamine in stress ulcer of rats. Eur surg Res 9: 258-263, 1977
28. Lawson HH: Effect of duodenal contents on the gastric mucosa under experimental conditions. Lancet I: 469-472, 1964
29. McCallum RW, Finl SM, Lerner E, Berkowitz DM: Effects of metoclopramide and bethanechol on delayed gastric emptying present in gastroesophageal reflux patients. Gastroenterology 84: 1573- 1577, 1983
30. Metzger WH, Cano R, Sturdevant RAL: Effect of metoclopramide in chronic gastric retention after gastric surgery. Gastroenterology 71: 30-32, 1976
31. Miller LJ, MalageladaJR, Longstreth GF, Go VLW: Dysfunctions of the stomach with gastric ulceration. Dig Dis Sci 25: 857-864, 1980
32. Müller-Lissner SA, Fraas C: Dissociation of duodeno-gastric marker reflux and bile salt reflux. Dig Dis Sci 30: 733-738, 1985
33. Perkel MS, Moore C, Hersh T, Davidson ED: Metoclopramide therapy in patients with delayed gastric emptying. Dig Dis Sci 24: 662-666, 1979
34. Pfeuffer-Friedrich I, Kilbinger H: Facilitation and inhibition by 5-hydroxytryptamine and R 51619 of acetylcholine release from guinea pig myenteric neurones. In: Roman C, ed. Gastrointestinal motility. Lancaster: MTP Press: 527-534, 1984
35. Ramsbottom N, Hunt JN: Studies of the effect of metoclopramide and apomorphine on gastric emptying and secretion in man. Gut 11: 989-993, 1970
36. Rodes J, Barnado DE, Phillips SF, Rovelstad RA, Hofmann AF: Increased reflux of bile into the stomach in patients with gastric ulcer. Gastroenterology 57: 241-252, 1969

37. Sarosiek J, Slomiany BL, Solmiany A, Gabryelewicz A:
Lysolecithin and glyceroglucolipids in gastric secretion of patients with gastric and duodenal ulcers.
Scand J Gastroenterol 18: 935-938, 1983
38. Schulze-Delrieu K: Metoclopramide. Gastroenterology
77: 768-779, 1979
39. Schumpelick V, Stemme D, Begemann F: Ulcuskrankheit
und duodenogastraler Reflux. Z Gastroenterol 21:
11-20, 1983
40. Talalay P: Enzymic analysis of steroid hormones.
Methods Biochem Anal 8: 119-143, 1960
41. Telford GL, Mir SS, Mason GR, Ormsbee HS: Neural control of the canine pylorus. Am J Surg 137: 92-98, 1979
42. Thomas WEG: Duodenogastric reflux - a common factor in pathogenesis of gastric and duodenal ulcer. Lancet 2:
1166-1168, 1980
43. Thomas WEG: Functional changes in acid secretion produced by duodenogastric reflux. Gut 21: 413-417, 1980
44. Thorner MO: Dopamine is an important neurotransmitter in the autonomic nervous system. Lancet I: 662-664, 1975
45. Valenzuela JE, Defilippi C: Pyloric-sphincter studies in peptic-ulcer patients. Dig Dis 21: 229-232, 1976
46. Valenzuela JE, Dopamine as a possible neurotransmitter in gastric relaxation. Gastroenterology 71: 1019-1022, 1976
47. Valenzuela JE, Defilippi C, Diaz G, Navia E, Merino Y: Effect of dopamine on human gastric and pancreatic secretion. Gastroenterology 76: 323-326, 1978
48. VanNueten JM, VanDaele PGH, Reyntjens AJ, Janssen PAJ, Schuurkes JAJ: Gastrointestinal motility stimulating properties of cisapride, a non-cholinergic compound. In: Roman C, ed. Gastrointestinal Motility. Lancaster: MTP Press: 513-520, 1984

7. Lebenslauf

13.6.1960 Geboren in Velden als Sohn des Landwirts
 Alois Härtl und dessen Ehefrau Maria, ge-
 borene Brandmeier

 Bekenntnis: römisch-katholisch

1966-1970 Volksschule Vilsbiburg
1970-1979 Chiemgau-Gymnasium Traunstein
November 1979 Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-
 Maximilians-Universität in München

Mai 1986 Dritter Teil des Staatsexamens

